

PROCESS FOR PREPARING N-HIGHER ALIPHATIC ACYL ACIDIC AMINO ACIDS

Patent Number: US3758525
Publication date: 1973-09-11
Inventor(s): YOSHIDA R; YOSHIMURA I; TAKEHARA M
Applicant(s): AJINOMOTO KK
Requested Patent: ☐ US3758525
Application Number: USD3758525 19700320
Priority Number(s): JP19690025036 19690401
IPC Classification: C08H3/00
EC Classification: A01N37/46, C07C233/45, C07C233/46
Equivalents: ☐ DE2015075, ☐ FR2042797, ☐ GB1251921

Abstract

The halides of aliphatic carboxylic acids having 8 to 22 carbon atoms can be reacted with acidic amino acids to form N-acyl amino acids in very good yields if the reaction is carried out in an alkaline solvent medium of 20 - 85 percent (vol.) water and 80 - 15 percent acetone, methylethylketone, dioxane, tetrahydrofuran, tert-butanol, or cyclohexanone.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

THIS PAGE RI ANK (USPTO)

昭46-8685

⑩特許公報

④公告 昭和46年(1971)3月5日

発明の数 1

(全6頁)

1

⑫N-長鎖アシル酸性アミノ酸の製造法

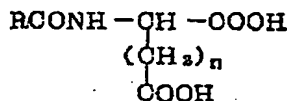
⑬特 願 昭44-25036
⑭出 願 昭44(1969)4月1日
⑮発 明 者 吉田良之助
鎌倉市梶原1265の11
同 吉村一平
三鷹市井の頭3の3の15
同 竹原将博
川崎市小倉1060
⑯出 願 人 味の素株式会社
東京都中央区室町1の7

図面の簡単な説明

図面は本発明を説明するための図であり、第1 15
～第5図は夫々実施例1～5の方法に準じて酸性
アミノ酸と長鎖脂肪酸クロリドとを親水性有機溶
媒-水混合溶媒中、アルカリの存在下に縮合させ
た場合の、溶媒組成による生成物N-長鎖アシル
酸性アミノ酸の収率の変化を例示した曲線図であ 20
る。

発明の詳細な説明

本発明はN-長鎖アシル酸性アミノ酸の製造法、
更に詳しくは一般式



(但し、nは1又は2、R O Oは炭素数8～20
の飽和又は不飽和アシル基を示す)

にて示されるN-長鎖アシル酸性アミノ酸の製造 30
法に関する。

N-長鎖アシル酸性アミノ酸の各種無機塩又は
有機塩は界面活性作用、殺菌作用等を有するため
洗剤、分散剤、乳化剤、抗菌剤等として各種の用
途に利用されている。

従来、N-アシルアミノ酸の合成法としてはア
ミノ酸のアルカリ水溶液に脂肪酸ハライドを作用
せしめるのが常法であつて、この方法は中性アミ

2

ノ酸の各種N-アシル誘導体や酸性アミノ酸のN
-低級アシル誘導体並びにN-ベンゾイル誘導体
を製造するのに好都合な方法ではあるが、酸性ア
ミノ酸のN-長鎖アシル誘導体の製造には適用で
5 きないという難点を有する。例えば、E. Jung-
ermannらの報文(E. Jungermann et al.: J.
Am. Chem. Soc. 78, 172 (1956))にも記載されてい
るようにアスパラギン酸、グルタミン酸の如き酸性ア
ミノ酸のアルカリ水溶液中に
10 長鎖脂肪酸ハライドを滴下させる方法によつては
酸性アミノ酸のN-長鎖アシル誘導体は得られな
いとされており、本発明者もこの方法を追試した
ところ目的とするN-長鎖アシル酸性アミノ酸が
殆んど得られないことを確認した。又、E. Jun-
germannらは酸性アミノ酸を酢酸エチル中に懸
濁し、これに長鎖脂肪酸ハライドを作用させてア
シル化を行つているが、N-長鎖アシル酸性アミ
ノ酸を無水物として30%程度の収率で得るに止
まつている。これまで、酸性アミノ酸に直接長鎖
脂肪酸ハライドを作用させてN-長鎖アシル酸性
アミノ酸を製造する試みはなされているにも拘ら
ず、いまだ成功した例が何一つ知られておらず、
酸性アミノ酸の長鎖脂肪酸ハライドによる直接ア
シル化反応は極めて困難とされていた。そのため、
25 酸性アミノ酸のカルボキシル基をエステルで保護
した後、クロロホルム等の有機溶媒中で有機塩基
例えばピリジン、トリエチルアミンの存在下に長
鎖脂肪酸ハライドを作用させて生成したN-長鎖
アシル酸性アミノ酸のジエステルを酸化するN-
長鎖アシル酸性アミノ酸を製造する方法が提案さ
れている(例えば、特公昭31-9568、
B. Weiss. J. Org. Chem. 24, 1367 (1959)
等)、しかしながら、この方法にあつては工程が
長い上に經由する中間体を単離精製する必要があ
35 り、目的物の収率も低い工業的な方法とは云
えない。

本発明の目的は酸性アミノ酸と長鎖脂肪酸ハラ
イドとから一挙にN-長鎖アシル酸性アミノ酸を

効率よく製造し得る方法を提供することにより、本発明によれば、アセトン、メチルエチルケトン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ターシャリブタノール及びシクロヘキサノンからなる群より選択された親水性有機溶媒15~80容量%と水85~20容量%の範囲の割合からなる混合溶媒を反応溶媒に用いて酸性アミノ酸と炭素数8~20の飽和又は不飽和脂肪酸ハライドとをアルカリの存在下に縮合させることにより、対応するN-長鎖アシル酸性アミノ酸を50%以上、最高93.5%の収率で製造することができる。

酸性アミノ酸と長鎖脂肪酸ハライドとの縮合反応に於いては混合溶媒の組成がN-長鎖アシル酸性アミノ酸の収率に著しく影響を与える。例えば上記親水性有機溶媒-水混合溶媒としてアセトン-水混合溶媒、ジオキサン-水混合溶媒、テトラヒドロフラン-水混合溶媒を用いてグルタミン酸又はアスパラギン酸とラウロイルクロリド又はヤシ油脂肪酸クロリドとを水酸化ナトリウムの存在下に縮合させた場合の、溶媒組成による収率の変化は第1~第5図に示した通りで、N-長鎖アシル酸性アミノ酸を好収率に生成させるためには混合溶媒中の親水性有機溶媒の濃度を15~80容量%、特に30~60容量%に保持することが必要である。親水性有機溶媒の濃度が15容量%よりも低い場合、又は80容量%より高い場合には、収率は著しく低下する傾向を示す。又、メタノール、エタノール、プロパノール、ノルマルブタノール、イソブタノール、N,N-ジメチルホルムアミド等の上記特定された6種以外の親水性有機溶媒-水混合溶媒系では酸性アミノ酸と長鎖脂肪酸ハライドとの縮合反応は起らない。

本発明の方法に従つてN-長鎖アシル酸性アミノ酸を製造するには、酸性アミノ酸の二塩基性塩を上記選択された親水性有機溶媒、即ち、アセトン、メチルエチルケトン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ターシャリブタノール及びシクロヘキサノンのうちの1種15~80容量%と水85~20容量%の範囲の割合からなる混合溶媒中に溶解又は懸濁させ、これに使用した酸性アミノ酸と当量乃至は少過剰量のアルカリと長鎖脂肪酸ハライドとを滴下させることにより行われる。

酸性アミノ酸に長鎖脂肪酸ハライドを縮合させる際の温度は-20℃から反応混合物の還流温度まで採用し得るが、特に-10℃乃至30℃の範

围の温度が好ましい。又、長鎖脂肪酸ハライドの滴下後、還流加熱してもよい。

アルカリとしては例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム、炭酸ナトリウム等の無機塩基、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基等が挙げられるが、特に水酸化ナトリウム、水酸化カリウムが実用的である。

酸性アミノ酸に縮合せしめる長鎖脂肪酸ハライドは炭素数8~20の飽和又は不飽和脂肪酸ハライドであつて、例えばオレイルクロリド、ラウロイルクロリド、パルミトイルクロリド、ステアロイルクロリド等の単一組成の脂肪酸クロリドの他、ヤシ油脂肪酸クロリド、牛脂脂肪酸クロリド等の混合脂肪酸クロリドも同様に使用することができる。

反応後、反応混合物を硫酸、塩酸等の鉱酸でpH1に調節するとN-長鎖アシル酸性アミノ酸の粗結晶が析出する。有機溶媒に溶けている場合には溶媒を溜去すれば容易に結晶化するのでこれを濾別する。又、反応混合物をpH5~6に中和するとN-長鎖アシル酸性アミノ酸は塩の形で析出してくる。粗結晶を石油ベンジン等のアルカン溶媒で洗滌することにより、純度98%以上のN-長鎖アシル酸性アミノ酸又はその塩が80%以上の高収率で得られる。

以下実施例により具体的に説明する。

実施例1：N-ラウロイル-DL-グルタミン酸の合成

DL-グルタミン酸14.7g(0.1モル)を水-ジオキサン混合溶媒(1:1)140mlに懸濁し、これに水酸化ナトリウム8.0g(0.2モル)を加えてDL-グルタミン酸ジナトリウム塩の溶液とした。この溶液を氷冷しながら、これに水酸化ナトリウム6.0g(0.15モル)を水20mlに溶解させたアルカリ水溶液と塩化ラウロイル25.0g(0.11モル)とを同時に約40分を要して滴下した。滴下後更に氷冷下2時間攪拌した後、1時間還流加熱した。

反応後、水を300ml加え、6N塩酸40mlでpH1に調整し、析出したN-ラウロイル-DL-グルタミン酸の粗結晶を濾別し乾燥した。粗結晶の収量は32.4gであつた。

粗結晶32.4gを石油ベンジン300mlで攪拌、洗滌し濾過して純品のN-ラウロイル-DL

5

ーグルタミン酸結晶を27.7g得た。収率:84.3%。 $m.p$ 119.5~121.5℃。

元素分析結果	O%	H%	N%
分析値	59.55	9.73	4.28
計算値	61.98	9.49	4.25
(C ₁₇ H ₂₁ O ₅ N ₁ として)			

なお、水-ジオキサンの混合比のみを変えて同様に行つた場合の収率の変化は第1図に示す通りであつた。

実施例2: N-ラウロイル-DL-グルタミン酸の合成

DL-グルタミン酸14.7gを水72mlとアセトン48mlの混合溶媒に懸濁し、これに8.0gの水酸化ナトリウムを加えてDL-グルタミン酸を溶解させた。次いで氷冷下に25.0gの塩化ラウロイルと、6.0gの水酸化ナトリウムを20mlの水にとかした水酸化ナトリウム水溶液とを同時に滴下し、以下実施例1と同様な操作を行なつた。

得られた粗結晶34.3gを石油ベンジンにて洗滌し、N-ラウロイル-DL-グルタミン酸の純品結晶を30.3gを得た。収率92.1%。 $m.p$ 118.5~120℃。

なお、水-アセトンの混合比のみを変えて同様に行なつた場合の収率の変化は第2図に示す通りであつた。

実施例3: N-ココイル-DL-グルタミン酸の合成

DL-グルタミン酸14.7g(0.1モル)をアセトン30mlと水70mlの混合溶媒に懸濁し、これに8.0g(0.2モル)の水酸化ナトリウムを加えてDL-グルタミン酸ジナトリウム塩溶液を得た。ついで、氷冷下、塩化ココイル(ヤシ油脂肪酸クロリド)25.0g(0.11モル)と、水酸化ナトリウム6.0gを20mlの水にとかした水酸化ナトリウム水溶液とを同時に滴下した。更に2時間氷冷下で撹拌した後、反応液を水で希釈し塩酸でpH1に調整した。析出したN-ココイル-DL-グルタミン酸の粗結晶を濾別し、乾燥した。収量31.7g。

石油ベンジンで少量のヤシ油脂肪酸を抽出除去して高純度のN-ココイル-DL-グルタミン酸結晶を28.5g得た。収率81.0%。 $m.p$ 102~108℃。

なお、水-アセトンの混合比のみを変えて行な

6

つた場合の収率の変化を第3図に示した。

実施例4: N-ラウロイル-L-グルタミン酸の合成

L-グルタミン酸29.4g(0.2モル)を水116mlとテトラヒドロフラン84mlの混合溶媒に懸濁し、これに水酸化ナトリウム16.0g(0.4モル)を加えてL-グルタミン酸ジナトリウム塩溶液とした。次いでこれを氷冷下に48.3g(0.22モル)の塩化ラウロイルと、12.0gの水酸化ナトリウムを40mlの水にとかした水溶液とを同時に滴下した。更に1時間撹拌したのち6N塩酸でpH1にし、析出した粗結晶を濾別し、乾燥した。粗結晶の収量69.5g。

石油ベンジンにて少量のラウリン酸を抽出、除去すると純品のN-ラウロイル-L-グルタミン酸結晶が59.2gが得られた。収率90.0%。 $m.p$ 100~104℃、 $[\alpha]_D^{25.0} = -7.3$ (C=5N NaOH)。

なお、水-テトラヒドロフランの混合比のみを変えて行なつた場合の収率の変化を第4図に示した。

実施例5: N-ラウロイル-L-アスパラギン酸の合成

L-アスパラギン酸13.3g(0.1モル)をアセトン48mlと水72mlの混合溶媒に懸濁し、これに8.0g(0.2モル)の水酸化ナトリウムを加えてL-アスパラギン酸ジナトリウム塩溶液とした。次いで、25.0gの塩化ラウロイルと、6.0gの水酸化ナトリウムを20mlの水にとかした水酸化ナトリウム水溶液とを氷冷下同時に滴下した。滴下後更に2時間撹拌した後、1時間還流加熱した。

反応混合物に水300mlを加え、6N塩酸にてpH1に調整した。析出したN-ラウロイル-L-アスパラギン酸の粗結晶を濾別し、乾燥した。粗結晶32.5g。

この粗結晶を石油ベンジンで洗滌してN-ラウロイル-L-アスパラギン酸の精製品28.5gを得た。収率90.5%。 $m.p$ 92~100℃。

なお、水-アセトンの混合比のみを変えて行なつた場合の収率の変化を第5図に示した。

実施例6: N-ラウロイル-DL-グルタミン酸の合成

実施例1に於てジオキサンをメチルエチルケトン、シクロヘキサノン又はターシャリブタノール

に変えた以外は全く同一条件で行なつた。得られた結果を下記の表に総括した。

溶 媒	粗結晶	純結晶 (収率%)
メチルエチルケトン※	32.6 g	27.4 g (83.2%)
シクロヘキサノン※	32.5 g	27.2 g (82.7%)
ターシャリブタノール	32.1 g	26.7 g (80.0%)

※二属からなる混合溶媒

実施例7：N-ラウロイル-DL-グルタミン酸の合成

DL-グルタミン酸14.7 g (0.1 モル) をアセトン48 ml と水72 ml の混合溶媒に懸濁し、これに8.0 g の水酸化ナトリウムを加えてDL-グルタミン酸ジナトリウム塩溶液とした。ついで、氷冷下トリエチルアミン15.2 g (0.15 モル) と塩化ラウロイル25.0 g (0.11 モル) とを同時に滴下した。滴下後、1時間撹拌した後30分還流加熱した。反応液を水で稀釈し、塩酸でpH1に調整した。析出した粗結晶を濾別、乾燥した。36.5 g。

この粗結晶を石油ベンジンにて十分に洗滌してN-ラウロイル-DL-グルタミン酸の精製品を30.7 gを得た。収率93.5%、m.p 118~119.5℃。

実施例8：N-ステアロイル-DL-グルタミン酸の合成

DL-グルタミン酸14.7 g (0.1 モル) を水70 ml とアセトン70 ml の混合溶媒に懸濁し、これに11.3 g (0.2 モル) の水酸化カリウムを加えてDL-グルタミン酸ジカリウム塩溶液とした。次いで氷冷下に塩化ステアロイル30.3 g (0.1 モル) と、6.8 g (0.12 モル) の水酸化カリウムを20 ml の水にかしたアルカリ水溶液とを同時に滴下した。滴下後、更に氷冷下で1時間撹拌した後、1時間還流加熱した。反応混合35物に水300 ml を加え、塩酸でpH1にし、析出した粗結晶を濾別、乾燥した。粗結晶の収量40.0 g。

該粗結晶を石油ベンジンで十分に洗滌してN-ステアロイル-DL-グルタミン酸の純品を35.2 40 gを得た。収率85.0%、m.p 128~130℃、酸度99.0%。

実施例9：N-タロイル-DL-グルタミン酸の合成

DL-グルタミン酸14.7 g (0.1 モル) をアセトン48 ml と水72 ml の混合溶媒に懸濁し、これに水酸化ナトリウム8.0 g (0.2 モル) を加えてDL-グルタミン酸ジナトリウム塩溶液とした。次いで牛脂脂肪酸クロリド32.6 g (0.11 モル) と、6 g の水酸化ナトリウムを20 ml の水にかしたアルカリ水溶液とを氷冷下同時に滴下した。滴下後1.5時間撹拌したのち1時間還流した。水冷後、6N硫酸でpH1に調整した。析出した粗結晶を濾別、乾燥した。粗収量42.0 g。

粗結晶を石油ベンジンで十分に洗滌して純度99%のN-タロイル-DL-グルタミン酸を31.4 15 gを得た。収率79.5%、m.p 100~105℃。
*牛脂脂肪酸残基をタロイルと略す。

実施例10：N-タロイル-DL-アスパラギン酸の合成

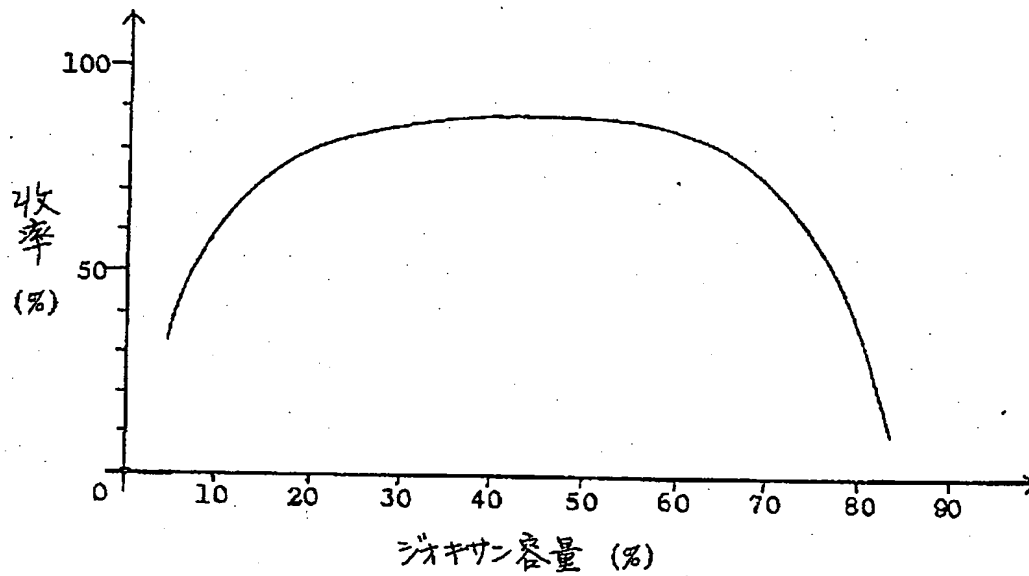
DL-アスパラギン酸13.3 g (0.1 モル) を20 テトラヒドロフラン60 ml と水60 ml の混合溶媒に懸濁し、水酸化カリウム11.3 g (0.2 モル) を加えてDL-アスパラギン酸ジカリウム塩溶液とした。次いで、氷冷下に25.0 g の牛脂脂肪酸クロリドと、8.4 g (0.15 モル) の水酸化カリウムを20 ml の水にかしたアルカリ水溶液を約40分にわたり滴下した。滴下後更に1時間撹拌した後1時間還流した。反応液を水冷し、2N-塩酸にてpH1に調整した。析出した粗結晶を濾別、乾燥した。

粗結晶を石油ベンジンで十分に洗滌して純度99%のN-タロイル-DL-アスパラギン酸を30.2 gを得た。収率83%、m.p 85~93℃。

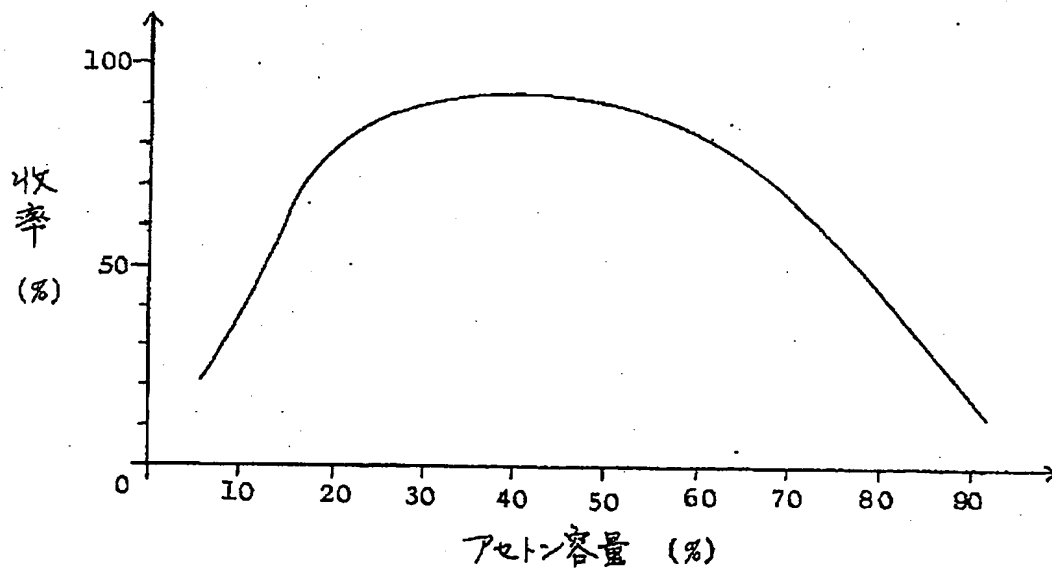
特許請求の範囲

1 酸性アミノ酸と炭素数8~20の長鎖脂肪酸ハライドとをアルカリの存在下に縮合させる際に、反応溶媒としてアセトン、メチルエチルケトン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ターシャリブタノール及びシクロヘキサノンからなる群より選択された親水性有機溶媒15~80容量%と水85~20容量%の範囲の割合からなる混合溶媒を使用することを特徴とするN-長鎖アシル酸性アミノ酸の製造法。

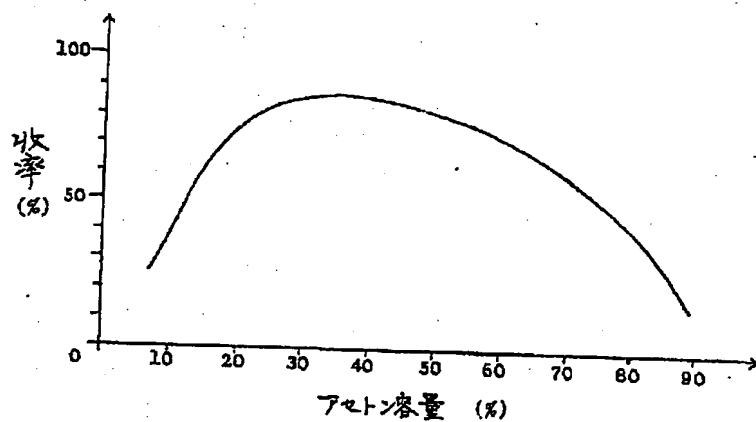
第1図 水-ジオキサン系におけるN-ラウロイル-DL-グルタミン酸の合成



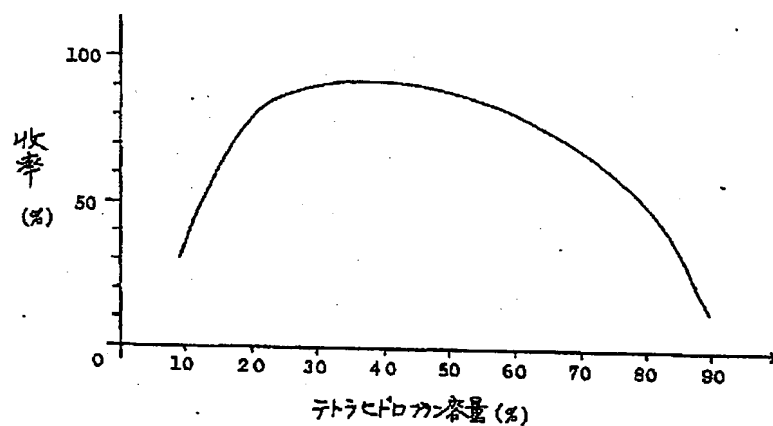
第2図 水-アセトン系におけるN-ラウロイル-DL-グルタミン酸の合成



第3図 水-アセトン系におけるN-コイル-L-グルタミン酸の合成



第4図 水-テトラヒドロフラン系におけるN-ラウロイル-L-グルタミン酸の合成



第5図 水-アセトン系におけるN-ラウロイル-L-アスパラギン酸の合成

